

Title	膀胱癌・前立腺癌に対する放射線併用動注化学療法 - どうすれば膀胱温存が可能か -
Author(s)	住吉, 義光; 橋根, 勝義; 中込, 弘能
Citation	泌尿器科紀要 (1999), 45(2): 155-158
Issue Date	1999-02
URL	http://hdl.handle.net/2433/113977
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

膀胱癌・前立腺癌に対する放射線併用動注化学療法

—どうすれば膀胱温存が可能か—

国立病院四国がんセンター泌尿器科 (医長: 住吉義光)

住吉 義光, 橋根 勝義, 中達 弘能

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN COMBINATION WITH
RADIOTHERAPY FOR INVASIVE BLADDER
CANCER AND PROSTATE CANCER

Yoshiteru SUMIYOSHI, Katsuyoshi HASHINE and Hiroyoshi NAKATSUJI

From the Department of Urology, National Shikoku Cancer Center Hospital

Forty-five patients with muscle-invasive bladder cancer treated with intra-arterial doxorubicin chemotherapy plus low-dose radiotherapy between September 1979 and March 1990 were retrospectively studied. Twenty-eight (62%) patients achieved a complete response (CR) and in all of them, a functional bladder could be preserved. The 10-year cause-specific survival rate of patients with CR was 95.5%, but that of patients not achieving a CR was 39%. These results demonstrate that in patients who achieve a CR with this treatment, we may be able to preserve a functional bladder.

In a prospective study, we designed a new intra-arterial chemotherapy regimen in order to achieve a higher degree of effectiveness and to preserve a functional bladder. Twenty-three patients were treated with concurrent pirarubicin/cisplatin intra-arterial chemotherapy and radiotherapy after complete transurethral resection. Twenty-one (91%) patients achieved CR. One of these patients had relapse with lung metastases and was treated surgically. Two patients who did not achieve a CR died of cancer, and 21 patients are alive with preservation of functional bladder.

For treatment of prostate cancer, we now administer only adjuvant intra-arterial chemotherapy plus irradiation for patients after radical prostatectomy.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 155-158, 1999)

Key words: Invasive bladder cancer, Prostate cancer, Intra-arterial chemotherapy, Radiotherapy

緒 言

浸潤性膀胱癌に対する治療は膀胱全摘除術が gold standard であるが、この治療では尿路変更を余儀なくされ、患者の QOL は明らかに低下する。国立病院四国がんセンターでは20年前より術前治療として動注化学放射線併用療法を施行し、可能であれば膀胱を温存してきた。これらの経験から1992年より浸潤性膀胱癌に対して、膀胱温存を目的とした動注化学放射線併用療法を prospective study として行っている。

今回は、(1) doxorubicin (ADM) 動注化学放射線併用療法、(2) pirarubicin (THP)/cisplatin (CDDP) 動注化学放射線併用療法、(3) 前立腺癌に対する動注化学放射線併用療法、について報告する。

対 象 と 方 法

膀胱癌に対する ADM 動注化学放射線併用療法 (Retrospective study)

1979年6月より1990年3月までに病理組織学的に筋

層浸潤が確認されている局所進行膀胱癌45例を対象とした。男女比は33:12で、平均年齢は70.2歳 (45~86歳) であった。臨床病期は T2 18例, T3 15例, T4 12例であり、組織学的異型度は G2 23例, G3 22例であった。治療方法は Seldinger 法にてカテーテル先端を総腸骨動脈分岐部 2~3 cm 上の腹部大動脈内に設置し、動注時は両側大腿動脈を用手的に圧迫阻血した。レジメンは1日 2 Gy 照射後 ADM を 20~30 mg/body 動注し、これを連続3日間行い1クールとし、3~4週間毎に計4~6クール施行した。治療終了1カ月後に効果判定を TUR および尿細胞診で行った。治療効果は TUR 標本で viable tumor cell がなく、尿細胞診が陰性であれば complete response (CR)、それ以外を not-CR と判定した。

膀胱癌に対する THP/CDDP 動注化学放射線併用療法 (Prospective study)

1992年5月より1997年3月までの23例を対象とした。男女比は15:8, 平均年齢は68.2歳 (42~86歳) であった。臨床病期は T2 10例, T3 8例, T4 5例で

あり、組織学的異型度は G2 5 例, G3 18 例であった。治療方法はカテーテル先端の留置位置は ADM の場合と同様であるが、大腿部皮下にポートを設置し、患者の QOL を損うことなく頻回の動注が可能となるようにした。レジメンは放射線療法を 1~3 日と 8~10 日に 2 Gy/日行い、THP 15 mg/m²/日を 1~3 日と CDDP 25 mg/m²/日を 8~10 日に動注し、これを 1 コースとして 4 週間毎に 3 コース施行した。また、効果判定後 CR 症例に対しては月に 1 度 THP 20~30 mg/body を 2 年間を目標に動注療法のみ行った。

前立腺癌に対する動注化学放射線併用療法

対象を 1. 根治療法は希望するが手術不能もしくは拒否例, 2. 臨床病期 C/D₁ 例, 3. 局所再燃例, 4. 前立腺全摘除術後の adjuvant 療法として、病理組織学的検討でリンパ節転移陽性かつ切徐断端陽性例、とした。治療方法は内分泌療法後の再燃例以外は治療開始時より内分泌療法を併用することとした。動注化学放射線併用療法は膀胱癌での ADM あるいは THP/CDDP レジメンと同様とした。

結 果

膀胱癌に対する ADM 動注化学放射線併用療法

治療結果は CR 28 例 (62%), not-CR 17 例 (38%) であった。Table 1 に臨床病理学的因子と治療効果との関連を示した。女性より男性が、臨床病期が進んでいないほど、腫瘍サイズが 3 cm 未満、組織学的異型度が G3 の場合が CR をきたしやすかった。他の因子では治療開始時に腫瘍を完全に切除した方が CR が得られやすい傾向であった。45 例全例の 5, 10, 15 年 cause-specific survival rate はそれぞれ 74.7, 74.7, 56.0% であった。Fig. 1 に治療効果別による生

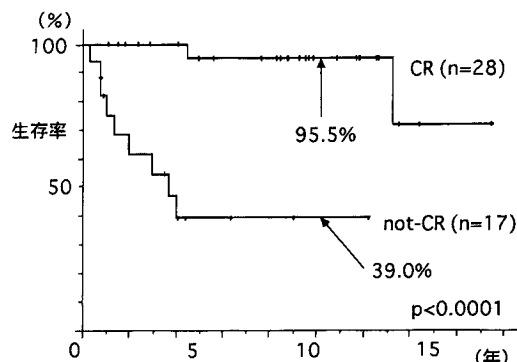


Fig. 1. ADM 動注化学放射線併用療法での治療効果別生存曲線。

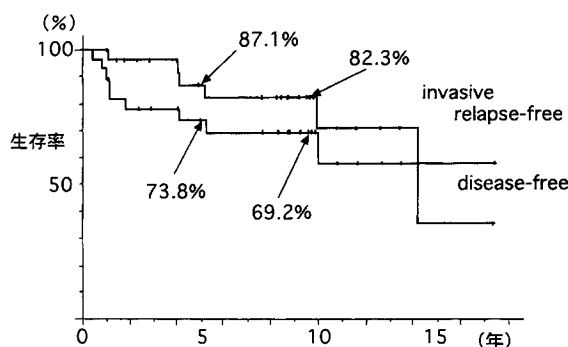


Fig. 2. ADM 動注化学放射線併用療法での CR 症例における非再発曲線。

存曲線を示した。CR 28 例の 5, 10, 15 年 cause-specific survival rate は 95.5, 95.5, 71.6% であったのに反し, not-CR 17 例の 5, 10 年生存率は 39.0, 39.0%, であった ($p < 0.0001$)。また, Fig. 2 に CR 28 例での disease-free survival および invasive relapse-free survival を示した。5, 10 年 disease-free survival rate はそれぞれ 73.8, 69.2% であり, invasive relapse-free rate は 87.1, 82.3% であった。

以上の結果より, ADM 動注化学放射線併用療法において膀胱温存で経過観察するためには, 治療効果判定が CR であることが必須であった。次に CR をきたすためには腫瘍側因子として T2 あるいは T3, 腫瘍サイズが 3 cm 未満, 組織学的異型度が G3 であり, 理由は明らかではないが女性よりも男性が良好であった。また, CR 後再発をきたす場合は 2 年以内が多いことも明らかとなった。これらのことより, 治療法では有意差はなかったものの完全に腫瘍を切除した方が生検よりも, また小さな腫瘍ほど CR が得られやすいことより, まず腫瘍に対して complete TUR を行うこととした。薬剤としては ADM と同等で副作用の少ないとされる THP と尿路癌には最も有効率が高い CDDP の併用とした。また, CR 後の再発予防のために adjuvant 療法を行った。この膀胱温存を目的とする THP/CDDP 動注化学放射線併用療法を prospective study として 1992 年 5 月より開始した。

Table 1. CR に関連する臨床病理組織学的因子

		症例数	Re-staging		検定
			CR	not-CR	
年齢	70未満	15	11	4	$p=0.22$
	70以上	30	17	13	
性	男性	33	24	9	$p=0.03$
	女性	12	4	8	
臨床病期	T2	18	14	4	$p=0.008$
	T3	15	11	4	
	T4	12	3	9	
腫瘍形態	乳頭状	18	9	9	$p=0.22$
	非乳頭状	27	19	8	
腫瘍サイズ	3 cm 未満	24	20	4	$p=0.003$
	3 cm 以上	21	8	13	
異型度	G2	23	10	13	$p=0.01$
	G3	22	18	4	
TUR	生検	36	20	16	$p=0.12$
	完全	9	8	1	

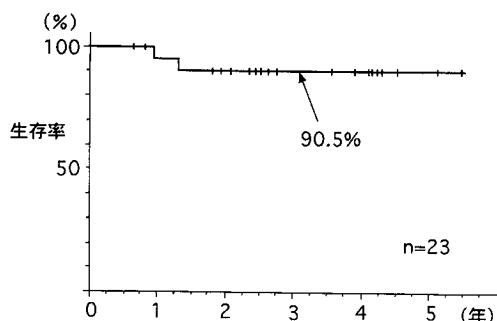


Fig. 3. THP/CDDP 動注化学放射線併用療法での生存曲線.

膀胱癌に対する THP/CDDP 動注化学放射線併用療法

治療結果は23例中21例 (91%) が CR であった. not-CR 例は2例とも T4/G3 の女性であった. 経過観察中央値3年での転帰で, CR 21例中1例は治療後2年目に肺転移が出現し胸腔鏡下に摘除した. この1例を含め CR 21例膀胱が温存され全例生存中である. not-CR の2例は治療後12カ月, 16カ月に癌死した. Fig. 3 に THP/CDDP 動注化学放射線併用療法の生存曲線を示したが, 3年生存は90.5%であった.

前立腺癌に対する動注化学放射線併用療法

治療結果は1. の5例では再燃は認めず全例 PSA は測定限界未満で, 予後は他因死が1例 (4年10カ月), 他の4例は平均8年2カ月に生存中である. 2. は17例に施行し, 再燃は4例に認められ, 予後は生存8例 (平均5年9カ月), 癌死3例 (11カ月, 2年3カ月, 5年4カ月), 他因死6例 (平均3年5カ月) であった. 3. は3例に行い, 2例は近接効果は認めたが14カ月, 17カ月に癌死した. 他の1例は前立腺全摘後の局所再発症例で, THP/CDDP 動注化学放射線併用療法を行い, 治療後4年8カ月経過しているが, PSA も測定限界未満で生存中である. 4. は5例に行い1例は治療後3年4カ月に癌死した. 他の4例は経過観察期間が短い (平均19カ月) が全例 PSA は測定限界未満である.

以上の結果より, 現在では動注化学放射線併用療法は積極的には行っていない. ただし, 前立腺全摘除術後の局所再発に有効であったことより, 全摘後の adjuvant 療法としてのみこの治療を施行している.

考 察

浸潤性膀胱癌に対していかにすれば膀胱温存が可能か?

適応は本研究より臨床病期が T2 と T3 で, 組織学的異型度が G3 の場合が CR が得られやすく, また文献的にも有効との報告が多い^{1,2)} しかしながら, G2 はもちろん, T4 にも有効であるとの報告もあり, これらの症例に対しても適応がないとはいえない³⁾

性別では女性が有意に予後不良であったが, この理由は不明で今後も症例を増やして検討していく予定である.

治療方法は dissemination の危険性を完全には否定できないが complete TUR をまず行う. 今回の検討でも有意差はなかったものの動注化学放射線併用療法を施行する前に complete TUR を行えば治療効果も良好であり, 文献的にも同様な報告が多い⁴⁾ 治療薬剤では CDDP が尿路癌に最も有効性が高く, CDDP 単独もしくは併用したレジメンを選択すべきと考える. ただし, CDDP による末梢神経障害 (主として坐骨神経障害) は重大な副作用であり, 対策を十分に考慮する必要がある. 次に放射線療法を併用するかどうかであるが, 動注化学療法単独の CR 率は14~28%と低く^{5,6)}, 放射線を併用することにより CR 率は90%以上^{3,7)}になる. 明らかに放射線療法を併用した場合の有効率は高く, 動注化学療法時には放射線療法の併用が必要と思われる. CR 後の adjuvant 療法に関しては, 文献的にはこのような study を行ったとの報告はない. 本研究でも症例数が少なく, 経過観察期間も短いため有用性の判断は時期尚早と思われ, 今後検討していく予定である.

結 語

浸潤性膀胱癌に対する放射線併用動注化学療法の retrospective study の長期成績および現在施行中の prospective study について報告した. また, この治療により膀胱温存が可能な症例や治療法を考察した. 前立腺癌に対する放射線併用動注化学療法の適応や治療結果も報告した.

文 献

- 1) Chechile G, Montie J, Pontes JE, et al.: Neo-adjuvant intra-arterial chemotherapy in locally advanced bladder cancer. *Prog Clin Biol Res* **353**: 153-161, 1990
- 2) Teste W: Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder cancer: results of RTOG Protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **25**: 783-790, 1993
- 3) Eapen L, Stewart D, Danjoux C, et al.: Intra-arterial cisplatin and concurrent radiation for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* **7**: 230-235, 1989
- 4) Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, et al.: Radiotherapy with or without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **19**: 687-691, 1990
- 5) Stewart DJ, Eapen L, Hirte WE, et al.: Intra-arterial cisplatin for bladder cancer. *J Urol* **138**: 302-305, 1987

- 6) 古賀寛史, 内藤誠二, 熊澤浄一, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する術前動注併用全身化学療法の検討. 西日泌尿 **59**: 268-275, 1997
- 7) 大谷幹伸, 赤座英之, 宮永直人, ほか: 抗癌剤動注と放射線療法の併用による膀胱保存. 第20回尿路悪性腫瘍研究会記録, pp. 23-28, 1995
- (Received on November 24, 1998)
- (Accepted on January 11, 1999)